

**Über die Flavonglykoside
der Lindenblüten**

Leonhard Stich

Über die Flavonglykoside der Lindenblüten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt

von

Leonhard Stich

aus

Sonthofen

November 1958

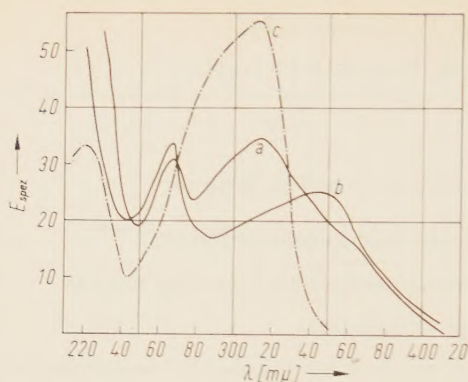


Abb. 1. UV-Spektrum von a) Tilirosid,
b) Kämpferol-3-glucosid, c) p-Cumar-
säuremethylester

Obwohl wir nach der salzsauren Hydrolyse zunächst ebenfalls nur Kämpferol und Glucose isolieren konnten, ließ bereits das UV-Spektrum des Glykosids mit seinen für ein Flavonolglykosid ungewöhnlichen Maxima bei 268 $m\mu$ und 315 $m\mu$ erkennen, daß kein normales Kämpferol-mono-glucosid vorlag (Abb. 1).

Im IR-Spektrum erschien neben der C=O-Bande des γ -Pyrons bei 1658 cm^{-1} eine fast gleich starke Bande bei 1690 cm^{-1} , die ihrer Lage und Intensität nach von einer durch Konjugation modifizierten Esterbande herühren könnte³⁾ (Abb. 2). Kämpferol-

3-glucosid verfügt nur über eine C=O-Bande bei 1658 cm^{-1} (Abb. 3).

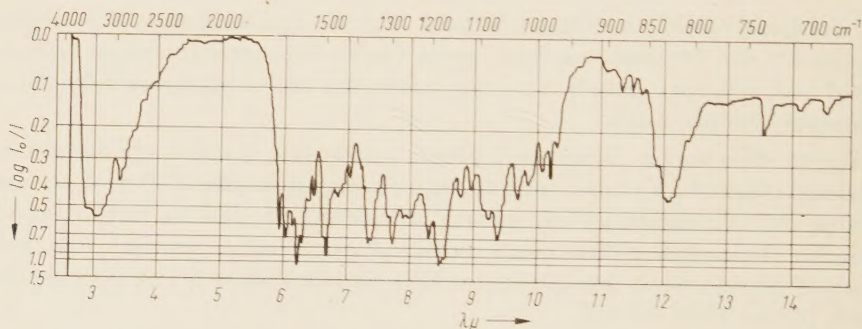


Abb. 2. IR-Spektrum von Tilirosid in KBr

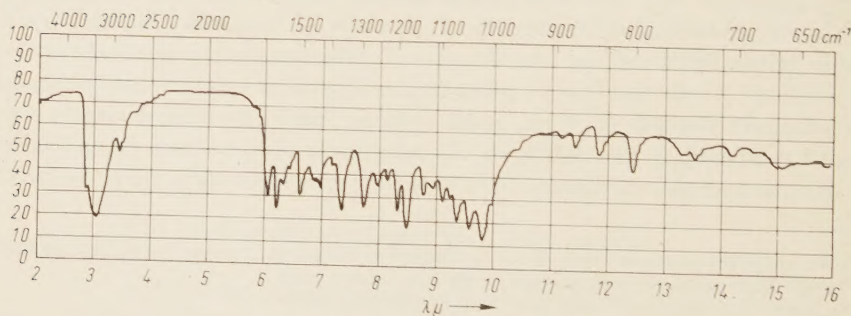


Abb. 3. IR-Spektrum von Kämpferol-3-glucosid in KBr

³⁾ L. J. Bellamy, „Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution“, Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt (1955), S. 142.

Die Entscheidung zugunsten einer Estergruppierung brachte die Alkalihydrolyse. Sie lieferte das unter dem Namen Astragalin bekannte Kämpferol-3- β -glucosid⁴⁾ und eine ätherlösliche, im UV-Licht stark blau fluoreszierende Verbindung, die über den Methylester als p-Cumarsäure (p-Hydroxyzimtsäure) identifiziert werden konnte. Die Lipase-Enzymspaltung führte zum gleichen Resultat. Das auffallend starke Maximum bei 315 m μ im UV-Spektrum des Glykosids rührt demnach von dem Säureanteil her, da der p-Cumarsäuremethylester nach eigenen Messungen und denen anderer Autoren^{5) 6) 7)} sein Hauptmaximum an der gleichen Stelle besitzt (Abb. 1). Die Inflexion bei 365 m μ entspricht dagegen dem zweiten Maximum des Kämpferol-3-glucosids.

Bei dem zunächst noch unbekannten Derivat, das neben Kämpferol bei der sauren Hydrolyse entstanden war, mußte es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um den p-Cumarsäureester des Kämpferols gehandelt haben. Die Möglichkeit, daß Tilirosid ursprünglich als Gemisch von Kämpferol-3-glucosid und p-Cumarsäuremethylester vorgelegen haben könnte, scheidet aus, da sich der p-Cumarsäuremethylester, wenn man ihn dem Glykosid hinzumischt, im Chromatogramm deutlich vom Glykosid abtrennt und eine typische Blafluoreszenz ergibt.

Um den Ort der Veresterung der p-Cumarsäure im Molekül festzulegen, zogen wir das spektrophotometrische Verhalten der Substanz im Natriumazetatmilieu heran, nachdem die Methylierung wegen der geringen Substanzmenge, die hierfür nur noch eingesetzt werden konnte, keine eindeutigen Ergebnisse gebracht hatte.

Theoretisch wäre eine Veresterung am Zuckerrest oder am Kämpferolmolekül, und zwar entweder am C-7- oder C-4'-Hydroxyl denkbar. C-5-Hydroxyl entfällt als Veresterungsstelle, da die Substanz einen positiven Eisen(III)-chlorid-Test gibt. Eine Veresterung am Zucker ist ebenso unwahrscheinlich, da die Hauptmenge an p-Cumarsäure nach einer vorangegangenen Salzsäurehydrolyse erst durch nachfolgende Alkalibehandlung abgespalten wurde. Somit standen nur noch C-7 und C-4' zur Diskussion.

Die Spektren von Tilirosid und dem p-Cumarsäuremethylester⁶⁾ zeigen auf Natriumazetatzusatz praktisch keine Veränderung. Dagegen beobachtet man diese beim Kämpferol-3-glucosid. Das zweite Maximum seines Spektrums liegt im Natriumazetatmilieu um 30 m μ in den langwelligen Bereich verschoben (Tab. 1). Dies entspricht dem Verhalten eines Flavonols mit freiem C-7-Hydroxyl⁸⁾.

Hieraus ergibt sich für die p-Cumarsäure als wahrscheinlichste Verknüpfungsstelle das C-7-Hydroxyl am Genin und für das Tilirosid die Struktur eines Kämpferol-7-p-cumaroyl-3- β -glucosids (Abb. 4).

⁴⁾ T. Nakabayashi, J. agric. chem. Soc. Japan 26, 539 (1952).

⁵⁾ T. A. Geissman, Arch. Biochem. Biophysics 60, 21 (1956).

⁶⁾ L. Jurd, Arch. Biochem. Biophysics 66, 284 (1957).

⁷⁾ T. A. Geissman und J. B. Harborne, Arch. Biochem. Biophysics 55, 447 (1955).

⁸⁾ T. A. Geissman und U. Kranen-Fiedler, Naturwissenschaften 43, 226 (1956).

Tabelle 1

Substanz	Max _{II} in Methanol $m\mu$	Max _{II} in Methanol + Natriumazetat $m\mu$	Verschiebung $m\mu$
Tilirosid	312	310	— 2
Kämpferol-3-glucosid	345	375	+ 30
p-Cumarsäuremethylester ⁶⁾	313	313	0

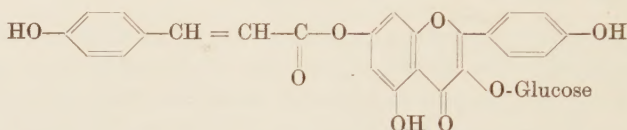
Kämpferol-7-p-cumaroyl-3- β -glucosid (Tilirosid)

Abb. 4

Für die Richtigkeit dieser Struktur spricht die Tatsache, daß Verbindungen dieses Typs, die neben einem Zucker noch eine aromatische Säure enthalten, bereits mehrmals in der Natur gefunden wurden. Zum anderen hat das Tilirosid in der Anthocyanreihe ein Analogon, das ebenfalls eine p-Cumarsäure depsidartig an das C-7-Hydroxyl des Genins gebunden enthält. Bei der letztgenannten Verbindung handelt es sich um das Pelargonidin-7-cumaroyl-3,5-diglucosid (Monardaein), das von *Karrer und Widmer*⁹⁾ in der Goldmelisse (*Monarda didyma*) aufgefunden wurde. Eine ähnliche Zusammensetzung besitzt der blaue Farbstoff von *Gentiana acaulis*, ein Delphinidin-7-p-cumaroyl-mono-glucosid⁹⁾ (Gentianin) und das Violanin aus *Viola tricolor*, das von *Willstätter und Weil*¹⁰⁾ isoliert und von *Karrer und Meuron*¹¹⁾ als Delphinidin-3-rhamnoglucosid-p-cumarsäureester identifiziert werden konnte. Beim Violanin ist die p-Cumarsäure allerdings mit einer alkoholischen OH-Gruppe des Zuckerrestes verknüpft. Weitere p-Cumarsäure enthaltende Verbindungen der Anthocyanidinreihe, die sich teils vom Delphinidin, teils vom Malvidin ableiten, haben japanische Autoren¹²⁾ beschrieben. Darüber hinaus sind auch Anthocyane bekannt, die an Stelle der p-Cumarsäure eine p-Hydroxybenzoesäure¹³⁾ oder Malonsäure¹⁴⁾ im Molekül enthalten.

In der Anthoxanthinreihe waren derartige Verbindungen bisher nicht bekannt, so daß Tilirosid und das Glykosid aus *Rosa canina* die ersten Verbindungen dieses offenbar sehr seltenen Esterglykosidtyps darstellen.

⁹⁾ P. Karrer und R. Widmer, *Helv. chim. Acta* 10, 67 (1927).

¹⁰⁾ R. Willstätter und F. J. Weil, *Liebigs Ann. Chem.* 412, 178 (1917).

¹¹⁾ W. Karrer und G. de Meuron, *Helv. chim. Acta* 16, 292 (1933).

¹²⁾ In W. Karrer, „Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe“, Verlag Birkhäuser, Basel und Stuttgart (1958), S. 685.

¹³⁾ R. Willstätter und W. Mieg, *Liebigs Ann. Chem.* 408, 61 (1915).

¹⁴⁾ R. Willstätter und E. K. Bolton, *Liebigs Ann. Chem.* 412, 113 (1917).

Wir danken Herrn Professor Dr. Dr. h. c. A. *Butenandt* (Direktor des Max-Planck-Instituts für Biochemie München) für die Freundlichkeit, die Aufnahme des Tilirosid-IR-Spektrums in seiner IR-Abteilung (Fräulein *Köhler*) ermöglicht zu haben.

Ferner danken wir Herrn Dr. *Isaac* (Firma Homburg) für die Aufnahme des Astragalin-IR-Spektrums.

Herrn Professor Dr. *Nordal* (Pharm. chem. Institut Oslo) sind wir für die Übersendung der entsprechenden Vergleichssubstanz zu großem Dank verpflichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für apparative Unterstützung, dem Fonds der Chemischen Industrie für Forschungsbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Alle im Versuchsteil angegebenen Schmp. wurden nach Konstanttrocknung mit dem Kofler-Schmelzpunktsapparat bestimmt und sind unkorrigiert.

Die CH-Analysen wurden nach Konstanttrocknung bei 90° i. Hochvak. im Mikroanalytischen Laboratorium *Bernhardt* des Max-Planck-Instituts für Kohleforschung, Mülheim/Ruhr, durchgeführt.

1. Isolierung von Glykosid K (Tilirosid)

2,4 kg getrocknete, von den Hochblättern befreite Blüten von *Tilia argentea* Desf. *) wurden zunächst 4 Wochen lang mit insgesamt 15 l Methanol im Erlenmeyerkolben digeriert, anschließend das Lösungsmittel abgepreßt und die Droge im Soxhlet mit Methanol erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Methanolauszüge engten wir auf ca. 500 ml ein, setzten 500 ml heißes Wasser hinzu und digerierten in einer Abdampfschale, bis alles Methanol entfernt war. Nach Abtrennung des abgeschiedenen Chlorophylls und der anderen Ballaststoffe durch Filtration wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und 2 Tage im Eisschrank stengelassen. Nach Abtrennung des zweiten Niederschlags engten wir den Extrakt auf 300 ml ein, neutralisierten durch Zusatz einer wäßrigen, gesättigten Natriumbicarbonatlösung auf pH = 6,0 und extrahierten die Lösung in Anteilen von je 200 ml 30mal mit Äther. Dadurch wurden quantitativ die Glykoside K und I erfaßt**). Von den Glykosiden H, G mit E verblieb noch ein Teil im wäßrigen Extrakt. Diese und die folgenden wurden durch weitere Ausschüttelungen mit Äther (bis zu 60 ml) und Äthylazetat bzw. Äthylazetat-Methanol (9 : 1)-Mischungen gewonnen.

a) Magnesolreinigung

Wir brachten die Glykoside K, I und etwas F und H enthaltenden Fraktionen zur Trockne, nahmen den Rückstand in wasserfreiem Azeton auf und ließen diese Lösung auf einer Magnesolsäule von 10 cm Höhe (ca. 50 g Magnesol der Firma Serva Entwicklungslabor Heidelberg) einsickern. Zunächst wurde mit Aceton solange eluiert, bis die Hauptmenge der im UV-Licht blau fluoreszierenden Verunreinigungen entfernt waren. Dann wurde mit wassergesättigtem Äthylazetat weiter eluiert und die Flavonzonen von der Säule desorbiert. Die hierfür erforderliche Lösungsmittelmenge betrug ca. 2 l. Wir destillierten i. Vak. das Lösungsmittel des Eluates ab und nahmen den Rückstand erneut in wasserfreiem Azeton auf.

b) Magnesoltrennung

Zur Auftrennung wurden Säulen von 10 cm Füllhöhe verwendet. Eluierflüssigkeit von Anfang an wassergesättigtes Äthylazetat. Die einzelnen Glykoside wanderten im UV-Licht in vier braunfluoreszierenden Zonen. Insgesamt wurden 30 Einzelfraktionen von je 10–30 ml erhalten. Diese wurden pc geprüft, zu mehreren Fraktionen zusammengefaßt, vom Lösungs-

*) Firma *Keil und Hähle*, Stuttgart 1956.

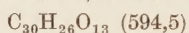
**) Der methanolische Extrakt enthält insgesamt 11 Flavonolglykoside (A–K). Glykosid K (Tilirosid) ist das Glykosid mit dem höchsten Rf-Wert [0,89 in Ä–A–W (10 : 2 : 3)].

mittel befreit, der Rückstand in ca. 50 ml Methanol aufgenommen und zur weiteren Auftrennung auf eine Polyamidsäule gegeben.

c) Polyamidtrennung

Wir verwendeten Säulen von 5 cm lichter Weite und einer Füllhöhe von 35 cm (50–60 g Perlonpulver der Firma BASF, Ludwigshafen). Das Perlonpulver wurde nach mehrmaligem Digerieren mit heißem Methanol mit Wasser zu einem dünnen Brei verrührt und die Säule eingeschlämmt. Eluiert wurde mit reinem Methanol. Es erschienen im UV-Licht zwei braun fluoreszierende Zonen, die wir durch Fraktionierung der Eluate zum Teil getrennt auffangen konnten. Wir erhielten insgesamt 10 Fraktionen zu 15 ml. Die ersten drei Fraktionen enthielten Glykosid I, die Fraktionen 4 mit 8 ein Gemisch von Glykosid K und I und die Fraktionen 9–10 nur noch Glykosid K. Zur Aufarbeitung der Mischfraktionen wurden noch drei weitere Säulenchromatographien durchgeführt. Die reinen Fraktionen wurden eingengt, in ca. 50 ml Äthanol aufgenommen, die Lösung über Hartfilter filtriert und nach Zusatz von einigen ml Wasser zur Kristallisation aufgestellt. Der sich abscheidende Kristallbrei wurde dreimal umkristallisiert. Ausbeute 230 mg, d. s. ca. 10 mg %.

Die Substanz kristallisiert in hellgelben, rechteckigen Plättchen. Schmp. unscharf zwischen 247–256°. $[\alpha]_D^{20} = 62,5^\circ$ (23,6 mg/25 ml Methanol p. a. 1 = 1,5 dm). UV-Spektrum in Methanol: $\text{Max}_I = 268 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,27$); $\text{Max}_{II} = 315 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,31$); Inflexion bei 365 m μ . IR-Spektrum in KBr: C=O-Bande des γ -Pyrons bei 1658 cm^{-1} , C=O-Esterbande bei 1690 cm^{-1} , CH-Deformation des p-substituierten Benzolkerns der p-Cumarsäure bei 825 cm^{-1} ¹⁵⁾. Die Substanz verliert beim Trocknen i. Hochvak. 1 Mol Kristallwasser.



Ber.: C 60,60 H 4,38

Gef. *): C 60,71 H 4,70

2. Saure Hydrolyse und Isolierung von Kämpferol

46,8 mg Glykosid wurden mit 20 ml 5proz. Salzsäure 2 Std. am Rückfluß hydrolysiert und die Lösung nach 24 Std. in den Eisschrank gegeben. Die entstandene Fällung wurde auf einer Mikronutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 110° im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Auswaage 26,8 mg	Gef.: „Aglukon“	57,30%
	Ber.: für Kämpferol	48,14%
	Ber.: für Kämpferol-p-cumarsäureester	70,90%

Pc war in der Ausfällung Kämpferol und ein zweites Spaltprodukt, vermutlich Kämpferol-p-cumarsäureester nachweisbar. Dieses gibt in einigen Systemen zwei Flecke, was durch Vorliegen von cis-trans Isomeren erklärt werden kann (siehe auch p-Cumarsäure-methylester)¹⁶⁾.

Substanz	Ä. A. W.	I. A. W.	15proz. Essigsäure	Unbesprüht UV-Licht	Al-Bespr. UV-Licht
Kämpferol	0,91	0,26	0,05	gelb	grüngelb
Spaltprodukt	0,95	0,76	0,14	gelb	grüngelb
		0,83	0,27	gelb	grüngelb

Die Hydrolyse wurde außerdem mit einer Kilianisäuremischung¹⁷⁾ und mit Ameisensäure in Cyclohexan nach Fox und Mitarbeitern¹⁸⁾ durchgeführt. Das Ergebnis war von dem der Salzsäurehydrolyse insofern etwas verschieden, als hier neben Kämpferol und p-Cumarsäure-Kämpferolester geringe Mengen freier p-Cumarsäure nachweisbar waren.

*) Nach Abschluß der Dissertation durchgeführte zweite CH-Analyse.

¹⁵⁾ H. Dannenberg, U. Schiedt und W. Steidle, Z. Naturforsch. 8b, 269 (1953).

¹⁶⁾ K. Hermann, Planta med. 6, 35 (1958).

¹⁷⁾ H. Kiliani, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2866 (1936).

¹⁸⁾ D. W. Fox, W. L. Sawage und S. H. Wender, J. Amer. chem. Soc. 75, 2564 (1953).

Zur Isolierung des Kämpferols wurde die Ausfällung in 10 ml Methanol gelöst und auf einer Perlonsäule von 2 cm Dicke mit dem gleichen Lösungsmittel chromatographiert. Während sich die Kämpferolzone rasch nach unten bewegt, bleibt eine zweite langsam wandernde Zone im oberen Säulendrittel zurück. Ausbeute nach Umkristallisation ca. 8 mg. Schmp. 272—274° (auth. Kämpferol aus Kämpferol-3-glucosid Schmp. 275—276°). Das in üblicher Weise hergestellte Tetraazetat schmolz bei 180° (auth. Kämpferoltetraazetat Schmp. 179—181°). Rf-Wert in Bu-Ei-Wa = 0,80, in Ä-A-W = 0,91.

3. Untersuchung des Zuckeranteils

Die bei der sauren Hydrolyse erhaltene Lösung wurde nach Abtrennung der Ausfällung über den Ionenaustauscher Dowex 2 in bekannter Weise neutralisiert. Das Eluat wurde auf 0,5 ml eingengt und in einem Zentrifugenglas mit Phenylhydrazinlösung 1 Std. im Wasserbad erhitzt. Schmp. des aus 96proz. Alkohol umkristallisierten Osazons 203—217°. Mit auth. Glucosazon entstand keine Depression.

4. Alkalischmelze von Tilirosid

2 g Kaliumhydroxyd wurde in einem Reagenzglas auf dem Sandbad geschmolzen und 10 mg Glykosid in fester Form der Schmelze zugegeben. Nach dem Umschütteln wurde 3 Min. bei Schmelztemperatur belassen. Die erstarrte Schmelze wurde in wenig Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure angesäuert und die Spaltprodukte mit 4mal 30 ml Äther ausgeschüttelt. Die Untersuchung des Ätherrückstandes erfolgte pc im System Bu-Ei-Wa (4:1:5). Sprühreagenzien: 0,1proz. diazotierte Sulfanilsäure und 5proz. Kalilauge. Die nachgewiesenen Spaltprodukte: Phloroglucin und p-Hydroxybenzoesäure.

	Rf-Wert	Farbe mit Dialzo-Reagenz
Phloroglucin	0,70	braungelb
p-Hydroxybenzoesäure	0,80	violett

5. Alkalihydrolyse von Tilirosid

32 mg Glykosid wurden in einem Hydrolysekölbchen mit 5 ml 0,5 n methanolischer KOH $\frac{1}{4}$ Std. lang geschüttelt, anschließend die Lösung mit 15proz. Essigsäure genau neutralisiert, in ein Abdampfschälchen gespült und mit 10 ml Wasser versetzt. Nach dem Verdunsten des Methanols schüttelten wir 4mal mit 25 ml Äther-Petroläthermischung (8:2) aus, destillierten das Lösungsmittel bis auf 10 ml ab und ließen den Rest bei Raumtemperatur verdunsten. Dabei kristallisierten weiße lange Nadeln aus, die einen Schmp. von 135—137° aufwiesen. Mit selbst hergestelltem p-Cumarsäuremethylester zeigte die Substanz keine Depression. Ausbeute nach Umkristallisation ca. 6 mg.

p-Cumarsäuremethylester

$C_{10}H_{10}O_3$ (178,2)	Ber.: C 67,40	H 5,65
	Gef.: C 67,35	H 5,70

Im wäßrigen Rückstand der Ausschüttelung war Kämpferol-3-glucosid verblieben. Die Identifizierung wurde pc und nach präparativer PC durch den Schmp. (178°) und spektrophotometrisch geführt. Die Zirkon-Zitronensäuretest sprach für blockiertes C-3-Hydroxyl.

Substanz	Ä-A-W	I-A-W	15proz. Essigsäure	Unbespr. UV-Licht	$AlCl_3$ bzw. n KOH	UV-Maxima Methanol
p-Cumarsäure- methylester	0,93	0,84	0,74 0,64	schwach dunkel- blau	azurblau	228 m μ 312 m μ
Kämpferol-3- glucosid	0,66	0,71	0,42	braun	gelbgrün	265 m μ 345 m μ

6. Fermentative Spaltung von Tilirosid

15 mg Glykosid wurden mit 20 mg eines Lipasepräparates aus Schweineleber*) in 20 ml Wasser gut angerieben und die Emulsion unter öfterem Umschütteln 2 Tage bei 35° im Trockenschrank inkubiert. Das pH war die Inkubationszeit über annähernd neutral. Anschließend schüttelten wir die Aufschwemmung 4mal mit 25 ml Äthylazetat aus und untersuchten pc die eingeengten Ausschüttelungen. Neben unverändertem Glykosid waren p-Cumarsäure und Kämpferol-3-glucosid pc nachzuweisen. In einem Parallelversuch wurde mit reinem p-Cumarsäuremethylester ebenso verfahren. Der Ester war fast quantitativ zu p-Cumarsäure hydrolysiert worden.

7. UV-Spektren

Die Messungen erfolgten in Methanol mit dem Zeiß-Spektralphotometer bei $d = 1$ cm. Konzentration der Meßlösungen bei Tilirosid, Kämpferol-3-glucosid und p-Cumarsäuremethylester = 1,6 mg/100 ml Methanol.

Für die Messung mit Natriumazetatzusatz wurden die methanolischen Lösungen 3 Min. mit einem Überschuß frisch geschmolzenen Natriumazetats geschüttelt, die Lösungen nach 15 Min. filtriert und gemessen.

8. IR-Spektren

Die Spektren wurden im Perkin-Elmer Nr. 21 als KBr-Preßlinge gemessen. Tilirosid: 1 mg/300 mg KBr, Kämpferol-3-glucosid: 1 mg/300 mg KBr.

9. Papierchromatographie

Schleicher u. Schüll-Papier Nr. 2043 b G1, absteigend, Laufmittel: Butanol-Eisessig-Wasser (4 : 1 : 5), Isopropanol-Ameisensäure-Wasser (2 : 5 : 5) und 15proz. Essigsäure.

Sprühreagenzien: a) 5proz. wäßrige Aluminiumsulfatlösung

b) Basische Bleiazetatlösung (Liquor Plumbi subaceticus DAB 6)

c) n KOH

10. Verwendete Testsubstanzen

Kämpferol-3-glucosid (Schmp. 177—179°) $C_{21}H_{20}O_{11} \cdot 3 H_2O$, aus den Blüten von *Aesculus Hippocastanum* L. isoliert von Hörhammer und Mitarbeitern¹⁹⁾. — p-Cumarsäure Fa. Carl Roth, Karlsruhe. — p-Cumarsäuremethylester hergestellt aus p-Cumarsäure nach folgender Vorschrift: 200 mg p-Cumarsäure wurden in 10 ml Methanol p. a. gelöst, 1 ml konz. Schwefelsäure zugegeben und die Mischung 3 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 10 ml Wasser wurde das Methanol abdestilliert, die wäßrige Lösung durch Einrühren einer gesättigten Natriumcarbonatlösung neutralisiert, mit Äther ausgeschüttelt und der Methylester aus Äther-Petroläther kristallisiert. Schmp. 136°.

*) Freundlicherweise überlassen von Herrn Dr. Gebler (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie d. Universität München).

¹⁹⁾ L. Hörhammer H. J. Gehrman und L. Endres, Arch. Pharmaz. 292, 113 (1959).

Anschrift: Prof. Dr. L. Hörhammer, München 2, Karlstr. 29.

Bei der Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche mit ® gekennzeichnet sind.

LEBENS LAUF

Am 15. Juli 1930 wurde ich, Leonhard Stich, als Sohn des Kaufmanns Leonhard Stich und seiner Ehefrau Maria, geb. Jack, in Sonthofen/Allgäu, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Sonthofen trat ich 1941 in die Oberrealschule in Oberstdorf ein. Am 14. Juli 1949 erhielt ich das Reifezeugnis.

Nach der zweijährigen Praktikantenzeit in der Alten Apotheke in Sonthofen bestand ich im September 1952 das pharmazeutische Vorexamen in Augsburg. Im November 1952 nahm ich in München das Studium der Pharmazie auf und legte nach sechs Semestern im Dezember 1955 das pharmazeutische Staatsexamen ab. Vom 1. Januar bis 30. Juni 1956 arbeitete ich als Kandidat der Pharmazie in der Stadt-Apotheke in Immenstadt. Am 1. Januar 1957 erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Im September 1956 begann ich mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, unter Anleitung von Herrn Professor Dr. L. Hörhammer. Vom 1. Februar 1957 bis 31. Juli 1958 war ich als studentische Hilfskraft eingesetzt. Ab 1. August 1958 bin ich Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an diesem Institut.

